Aus der Universitätshautklinik Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. A. Ruete.

Betrachtungen über die bisher vorliegenden physiologisch-chemischen Kenntnisse von der allergischen Reaktion

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der

Gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Helmut Gild

aus Weimar bei Kassel

Marburg 1940

Druck: Hessischer Verlag Karl Euker, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 11. Dezember 1939.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. A. Ruete.

Einleitung

Die immunbiologische Forschung hat seit einiger Zeit eine Änderung erfahren, die sich notwendigerweise auch auf das Studium der Allergie auswirken mußte. Häufig ist sogar die Allergie Anlaß zu dieser neuen Forschungsweise, die sich vornehmlich ferment-, colloid- und allgemein physiologisch-chemischer Methoden bedient, gewesen, und es hat den Anschein, daß die Immunbiologie einschließlich der Allergielehre gerade jetzt durch die Fermentchemie einen noch nicht abzusehenden Antrieb erfahren wird. Wir halten es daher für lohnend, über die bisher vorliegenden physiologisch-chemischen Ergebnisse, insbesondere der Allergieforschung und die daraus gebildeten Ansichten einen Rückblick zu halten. Angesichts der Unzahl von Veröffentlichungen war diese Aufgabe sehr schwer; denn es lag uns daran, die zahlreichen nebeneinander bestehenden Einzelbefunde so zu ordnen, daß ein übersichtlicher Zusammenhang entstand. Das war jedoch nur möglich, wenn wir die einzelnen Ergebnisse von einem voreingenommenen, persönlichen Standpunkt aus betrachteten. Es sei hier schon gesagt, daß wir der Leber eine zentrale Stellung im allergischen Geschehen einräumen und daß wir versuchen werden, möglichst alle Befunde direkt oder indirekt mit einer Funktionsstörung der Leber in Zusammenhang zu bringen.

Begriff der Allergie

Obwohl das Ausmaß der normergischen Reaktionen des Menschen vielfach noch nicht genügend bekannt ist und viele der bei Allergie auftretenden Reaktionen auch durch nicht-allergische Reize entstehen können (*Kalbfleisch* 1937), sieht man heute als allergisch alle solche Zustände und Geschehnisse an, die auf dem Vorhandensein von Antikörpern und gleichartigen Stoffen beruhen. *W. Berger* (1937) nennt die Allergie schlechthin „Antikörperdiathese". Genauer wird der Begriff und Vorgang von *H. Schmidt* (1937) formuliert: „Allergie wird geschaffen durch die Reaktion der Zellen, durch den Reiz eines Allergens; der Antikörper ist chemisch auf das Antigen abgestimmt, insofern die chemische Affinität eine chemische Bindung zuläßt, deren Zustandekommen aus der Zellsubstanz einen chemischen Reizkörper entstehen läßt, der auf chemischem Wege das autonome Nervensystem reizt, und das wiederum auf chemischem Wege die klinisch erkennbare Reaktion am Erfolgsorgan auslöst."

Mit diesen wenigen Worten umreißt *Schmidt* kurz das gesamte Allergieproblem. Zunächst soll uns daran interessieren, daß er als Serologe die Zellulartheorie anerkennt, nach der man bei der Anaphylaxie einen zellständigen und einen freien humoralen Antikörper unterscheidet und nur den zellständigen, d. h. an die sensibilisierten Zellen gebundenen Antikörper für die allergische Reaktion verantwortlich macht. Für diese Theorie spricht, daß es bei hochgradig sensibilisierten Tieren, die also außer dem anaphylaktischen Antikörper der Zelle noch einen starken Antikörper des Blutes (Präzipitin usw.) verfügen, nicht gelingt, durch kleine intravasale Antigeninjektionen den sonst tödlichen Schock auszulösen (*Kuramoto* 1934). Es wird nämlich angenommen, daß dieser starke humorale Antikörper das Allergen so weit bindet, daß es nicht mehr zum zellständigen Antikörper vordringen und hier Anaphylaxieerscheinungen bewirken kann. Eine unausbleibliche Folge dieser sicherlich richtigen Vorstellung war es, daß man die Allergie als Zwischenstadium eines Immunisierungsvorganges ansprach und sie rundweg unvollständige Immunität nannte. (*Maragliano* 1935). Es ist daher nicht verwunderlich, wenn *Vaughan* (1936) die These aufstellt, daß kein grundsätzlicher Unterschied zwischen einer allergischen und einer nichtallergischen Person besteht; nach ihm unterscheiden sich die Abwehrreaktionen auf Antigene bei beiden Menschentypen nur durch den Grad, nicht aber durch die Art.

Wir werden später sehen, daß die Behauptung *Vaughans,* wenn man sie von einem ganz anderen Standpunkt aus betrachtet, einer gewissen Berechtigung nicht entbehrt, daß sie aber, von der herkömmlichen immunologischen Betrachtungsweise aus gesehen, unter der auch *Vaughan* seine Einstellung entwickelt, vielleicht zu weit gegriffen ist. Hiernach müßte nämlich die Behandlung der allergischen Krankheiten, namentlich wenn man noch das autonome Nervensystem zusätzlich durch bestimmte Pharmaka ausbalanziert, ein leichtes sein.

Antikörperbeeinflussung

Derartige Wege sind bereits durch spezifische Desensibilisierung und Desallergisierung beschritten worden. Unter Desensibilisierung versteht man ein Anreichern des Organismus mit Antikörpern, wodurch man mittels eines Überschusses an humoralen Antikörpern das Antigen von den sensibilisierten Zellen fernhalten will. Bei der Desallergisierung handelt es sich, wie es *Albus* (1935) bei der Behandlung der Pollenallergie mit Helisen nachwies, um einen zu erreichenden Schwund sowohl des humoralen als auch des zellständigen Antikörpers, damit das eindringende Antigen schließlich überhaupt keinen Reaktionspartner mehr vorfindet. Diese beiden Verfahren, die

also eine Antikörperüberproduktion (= Immunität), bzw. einen restlosen Antikörperschwund (= negative Anergie) nach *W. Riehm* (1933) erzielen sollen, haben sich aber nur bei bestimmten Typen von Allergosen als wirkungsvoll erwiesen.

Vielleicht ließe sich ihr Indikationsbereich erweitern, was einer Wirkungssteigerung dieser Verfahren gleichkäme, wenn man bei ihrer Anwendung einige Erkenntnisse über die Beeinflussung der Antikörperproduktion berücksichtigen würde. So gibt *Hausmann* (1933) an, daß sich durch Lähmung des Parasympathicus mittels Atropin eine echte Erhöhung der Antikörperkurve erreichen läßt. Zu dem gleichen Befund kam *Gordienko* (1936), wenn er Pilocarpin oder Adrenalin während der Immunisierung verwandte. Die teils sehr ausführlichen Arbeiten dieser Autoren widersprechen sich aber scharf in ihren Ergebnissen; sie lassen für uns zunächst nur vermuten, daß das vegetative Nervensystem irgendwie an der Antikörperbildung beteiligt zu sein scheint. Auch die Rolle der Vitamine bei der Antikörpererzeugung ist noch nicht restlos geklärt. Nach *Greene* (1933) scheint das Vitamin A bei der Antikörperbildung notwendig zu sein. Für das Vitamin C scheint festzustehen, daß es die Antikörperbildung deutlich verbessert (*Jusatz* 1936, vgl. auch *Jusatz-Bersin-Köster*, 1935). Auf eine ganz andere Weise erhöhte *Suzuki* (1933) den normalen Antikörperwert, wenn er Versuchstieren Antiplättchenserum injizierte; dieser Verfasser nimmt an, daß mit der Thrombozytenzersetzung eine Funktionssteigerung der blutbildenden Organe, insbesondere auch des reticulo-endothelialen Apparates verknüpft ist. — In diesem Zusammenhang ist es auch bemerkenswert, daß Stoffe, wie Heparin und Cephalin, die vermutlich auf das Prothrombin wirken, die Antikörperbildung erheblich vermindern. (*Pelczar* 1933; *Pelczar* und *Hofbauer* 1933). Letztere Maßnahme könnte vielleicht zur Unterstützung der desallergisierenden Therapie erhoben werden. Es sei noch erwähnt, daß auch kleine Pyramidonmengen die Antikörperproduktion beeinträchtigen (*Krämer* 1934).

Hypothese von Salén-Albus

Selbst wenn man versuchen wollte, durch die eben geschilderten Möglichkeiten den freien und gebundenen Antikörper im positiven oder negativen Sinne zu beeinflussen, so scheint der Wert der desensibilisierenden und desallergisierenden Verfahren durch die Untersuchungen von *Salén* und *Juhlin-Dannfelt* (1935), die u. E. viel zu wenig gewürdigt worden sind, sehr in Frage gestellt. *Salén* stellte nämlich durch Cutanproben in Massenuntersuchungen an Warenhausinsassen, Kavalleristen, Bäckern usw. fest, daß sich jeder Mensch, sofern er nur eine genügend lange Zeit in dem gleichen Berufe tätig ist, eine Überempfindlichkeit gegen die Allergene seiner

Umgebung erwirbt; nur etwa 20% dieser Sensibilisierten erkrankt jedoch an einer Allergose. (Ekzem, Asthma usw.), bei den übrigen 80% spricht *Salén* von einer „latenten Allergie" und kommt zu der Feststellung, daß die Sensibilisierung ein zwangsläufiger, physiologischer Vorgang ist. Diese bemerkenswerten Befunde *Saléns* setzen zwingend voraus, daß auch die intakte Schleimhaut und vielleicht auch die intakte Haut normalerweise durchgängig für Allergene sein muß. Ob es sich bei diesen Antigenen, die also auf normal-physiologischem Wege ihrer Artfremdheit unberaubt in den Blut- und Lymphstrom gelangen und den Organismus zu einer Antikörperproduktion bringen, um Vollantigene oder Partialantigene, die sich durch Koppelung an körpereigenes Eiweiß zu einem Vollantigen komplettieren, handelt, ist hier völlig einerlei. Halten wir an der physiologischen Resorption eines Allergens fest, so muß daraus gefolgert werden, daß sich bei jedem Menschen ständig Antigen-Antikörper-Reaktionen (A. A. R.) abspielen. Die A. A. R. ist also ebenfalls ein normal-physiologischer Prozeß, der sowohl beim Allergiekranken als auch beim Gesunden stetig abläuft. *(Albus.)*

Histaminase

Durch diesen Gedankengang erfährt die bisherige Anschauung über das allergische Krankheitsgeschehen eine entscheidende Wendung. Es taucht nämlich die Frage auf, warum die A. A. R. nur beim Allergiker, nicht aber beim Gesunden Krankheitserscheinungen auslöst. Zur Deutung darf hier nicht die Zellulartheorie herangezogen werden, wonach der Gesunde durch ein Überschießen an humoralem Antikörper vor der zellständigen pathogenetischen A.A.R. geschützt sei; denn danach hätte jeder Gesunde im Laufe des Immunisierungsprozesses einmal ein Stadium durchmachen müssen, wo er noch nicht durch einen humoralen Antikörper geschützt war, wo er also hätte an einer Allergose erkranken sollen. Beispielsweise müßte demnach jeder Bäckerlehrling nach 3- bis 4wöchiger Tätigkeit in seinem neuen Beruf sein Bäckerekzem bekommen, das in 80% der Fälle bald wieder verschwindet, bei 20% der Bäcker jedoch bestehen bleibt. Es bedarf keines besonderen Hinweises, daß dieser Gedanke allen klinischen Erfahrungen widerspricht. — Um einer Klärung dieser Frage näherzukommen, wird man sich vielmehr vorstellen müssen, daß der Allergiker eine A. A. R. nicht so gut verträgt wie der Gesunde, mit anderen Worten: Der Allergiker ist gegen das pathogene Produkt der A. A. R., das Histamin*), weitaus empfindlicher als der

*) Daß das Histamin als das anaphylaktische Schockgift angesprochen werden darf, hat *Landgraff* in einer aus unserer Klinik hervorgegangenen Dissertation eingehend dargelegt.

Nichtallergiker. Dieser Gedankengang diente *Albus* (1939) als Arbeitshypothese. Er untersuchte das menschliche Blut nach seinem Gehalt an Histaminase und fand, daß die Aktivität dieses Fermentes eindeutig herabgesetzt ist. Wir wollen an dieser Stelle nicht näher auf diese Untersuchungen eingehen, da sie teils noch unveröffentlicht sind, teils unserer Arbeit vorweggreifen. Herausstellen möchten wir noch die Arbeitsweise von *Albus,* der im Gegensatz zu sämtlichen anderen Arbeiten auf diesem Gebiete, über die jetzt referiert werden soll, nicht mehr den akut erkrankten Allergiker, sondern den latenten, zur Zeit der Untersuchung also klinisch gesunden Allergiker heranzieht.

Wir sind uns bewußt, daß wir nicht die Histaminase allein in den Mittelpunkt des allergischen Geschehens stellen dürfen, da auch andere Stoffe (Azetylcholin, Adrenalin) und deren auf- und abbauende Fermente sicherlich ebenfalls eine bedeutsame Rolle spielen. Wenn wir es in folgendem aber trotzdem tun, so aus dem Grunde, die gewiß komplexe A. A. R. in Einzelvorgänge zu analysieren und übersichtlicher zu gestalten.

Leberfunktion

Entscheidend für unsere Betrachtungen ist also die Tatsache, daß der Allergiker infolge seiner geringeren Histaminaseaktivität vermehrt gegen Histamin empfindlich ist. Welches ist nun die Ursache dieses verminderten Abwehrvermögens gegen Histamin? Sie könnte nach *Zeller* (1938) in einer Störung des Guanidinstoffwechsels gesucht werden. *Zeller* entdeckte nämlich im Guanidin, insbesondere in seinen methylierten Derivaten, spezifische Inhibitoren der Diaminooxydase (= Histaminase). Andererseits isolierte *Zeller* aus der Schweineleber einen starken Aktivator dieses Fermentes. Beide Resultate lassen daran denken, daß die Leber für die Steuerung dieser Funktionen verantwortlich ist. Bemerkenswert sind auch die Befunde von *W.* und *H. Tschopp* (1938), die bei Lebererkrankungen und allergischen Diathesen ein gehäuftes Vorkommen der Histidinurie fanden. Besonders *Kämmerer* (1936) ist es, der schon seit langem immer wieder auf die hervorragende Bedeutung der Leber für das allergische Krankheitsgeschehen hinweist. Auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen stellt er sich vor, daß die durch die Pfortader zugeführten Allergene und in anderen Schockorganen gebildeten Giftstoffe von histaminähnlicher Wirkung in der Leberzelle durch Speicherung und Abbau unschädlich gemacht werden, auch sei das Leberparenchym durch die allergischen Gifte ganz besonders leicht zu schädigen. In der Tat sind auch die Beobachtungen verschiedenster Forscher sehr zahlreich, wie sehr die Leber im anaphylaktischen Schock in Mitleidenschaft gezogen wird.

Komplement

Paul und *Pély* (1935) sahen sowohl bei diffusen Leberparenchymerkrankungen als auch bei allergischen Krankheiten eine Abnahme der komplementären Fähigkeit des Blutes und begründen damit die Annahme, daß in der Aufrechterhaltung bzw. Änderung der Colloidstruktur des Blutes die Leber eine dominierende Rolle spielt; sie erblicken übrigens im Komplement keinen einheitlichen Körper, sondern einen Ausdruck eines colloidalen Zustandes, eine vom Zustande des Blutes abhängende Fähigkeit. Da der Komplementschwund auch im Histaminschock auftritt (*Paul* und *Popper* 1933), wird angenommen, daß der Verbrauch von Komplement nicht auf Bindung zwischen Antigen und Antikörper (A. A. R.) beruht, sondern auf einer unmittelbaren Beeinflussung des colloidalen Zustandes, der wiederum von dem reticulo-endothelialen System (R.E.S.) der Leber getragen wird. Die letztgenannten Autoren blockierten nämlich das R. E. S. durch Tusche und sahen darauf wohl einen etwas abgeschwächten Schock, aber keinen Komplementschwund. *Dragsted* und *Mead* (1936), die u. a. die Gefäßreaktion und den Tod beim anaphylaktischen Schock ausschließlich auf Histamin zurückführen, lehnen allerdings einen Zusammenhang zwischen Histaminvergiftung und Komplementverlust ab.

Globuline

In engem Zusammenhang mit der Colloidstruktur steht die Senkungsgeschwindigkeit des Blutes. Auffallend langsam sedimentieren Kranke, die an Heufieber, Asthma, Colitis mucosa und Ekzem leiden, ferner auch nahe Verwandte dieser allergischen Patienten. (*Schulhof* 1933.) In einem noch nicht erklärbaren Widerspruch steht die Tatsache zu der Beobachtung, daß sich im Histamin- und anaphylaktischen Schock (*Morioka* 1933), ferner auch bei der latenten Allergie (*Albus* 1939) der Eiweißquotient nach der Seite des Globulins hin verschiebt, wo man doch allgemein die beschleunigte Blutsenkung einer Globulinvermehrung zuschreibt. Allerdings machen *Beiglböck* und *Obersohn* (1936) darauf aufmerksam, daß außer dem Globulin auch andere Faktoren die Sedimentierungsgeschwindigkeit der Erythrocyten beeinflussen können. Nach *Morioka* findet man im Histaminschock eine Abnahme besonders des Gesamteiweißes und des Albumins, während beim anaphylaktischen Schock nur das Albumin abnimmt, das Gesamteiweiß wenig, das Globulin dagegen ausgesprochen zunimmt. In bezug auf die Anaphylaxie wird dieses Verhalten der Plasmaeiweißkörper in Fällen von Asthma, Urticaria, Quincke-Ödem, Ekzem, Pruritus usw. durch *Aubry, Thiodet* und *Ribère* (1935) bestätigt. Diese Autoren sprechen von einer „Colloidoclasischen Krise" des Bluteiweißes und des Gewebes, in der sie die Voraussetzung für

das Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktion erblicken. Ebenso spricht *Kopaczewsky* (1934) von einer erhöhten Labilität der Säftecolloide.

Colloide

Uns erscheint es aber sehr fraglich, ob diese colloidalen Veränderungen wirklich alle primäre und kausale Erscheinungen sind; zu diesen dürfen wir auch rechnen:

1. das Freiwerden von Thrombin mit anschließender Ausschüttung von Antiprothrombin-Heparin (*Doxiades* und *Lembke* 1937), die nach vorheriger Ungerinnbarmachung des Blutes durch Heparin den anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens abschwächen konnten.
2. Erniedrigung der Oberflächenspannung des Serums und der elektrischen Ladung der Serumglobuline (*Kopaczewsky* 1937). Zur Therapie schlägt dieser Verfasser (1934) Stoffe vor, welche die Colloide stabilisieren. Solche Stoffe sollen wirken durch Viskositätserhöhung, Gerinnungshemmung usw.
3. Zunahme des colloidosmotischen Druckes und des Eiweißgehaltes im Lebervenenblut (*Tsuge* und *Sanada,* 1938).
4. Abnahme des colloidosmotischen Druckes im übrigen Blut (*Paul,* 1936).
5. Änderung des Wasserhaushaltes, Ödembereitschaft (*Paul* und *Adlersberg* 1933, *Paul* 1936 und *Alzona* 1935). Vielmehr muß angenommen werden, daß die Störung des colloidalen Gefüges etwas Sekundäres, und zwar die Folge einer anaphylaktischen Leberstörung ist. *Broh-Kahn* und *Mirsky* (1937) konnten nämlich trotz Resektion der Leber, der Milz und der übrigen Abdominalorgane den anaphylaktischen Schock nicht verhindern. Bekannt ist diese Tatsache übrigens schon längst durch die klassischen Anaphylaxieversuche an isolierten Organen (*Dale* 1913). Ferner zeigten *Manwaring* und *Kusama* (1937), daß die sensibilisierte und isolierte Lunge auch ohne Leber mit anaphylaktischem Schock reagieren kann. Allerdings konnte eingewandt werden, daß die Leber im Körperverband mit den Schockorganen notwendig ist, um diese Organe colloidoclasisch für die späteren Anaphylaxieerscheinungen zu präparieren.

Wir sehen, daß diese zahlreichen und oft widerspruchsvollen Befunde wenig geeignet sind, uns ein klares Bild vom allergischen Krankheitsverlauf zu vermitteln, wenn man sie vom Standpunkt der manifesten Allergie aus betrachtet, und wenn man die experimentelle

Anaphylaxie am Tier allzu weitgehend mit der Allergie des Menschen gleichsetzt. Wir wollen daher jetzt versuchen, die allergischen Erscheinungen des Menschen nach den Vorstellungen *Salèn - Albus* in Einzelvorgänge zu zerteilen und diese in einem Nacheinander zu ordnen.

Histamin

Die Sensibilisierung gegen Allergene der Umgebung, gegen Nahrungsmittel- und Endoallergene ist ein physiologischer Prozeß, dem jeder Mensch unterliegt. Die physiologische Resorption von Allergenen, die ihrer Antigenität unberaubt sind, bewirkt, daß sich ständig in jedem Organismus Antigen-Antikörper-Reaktionen kleinsten Ausmaßes vollziehen können. Das Ausmaß der Reaktionen hängt davon ab, wie stark der Mensch den Allergenen exponiert ist. Bei diesen Mikroreaktionen werden ständig minimale Histaminmengen frei, die dank des Gehaltes der Gewebe und der Säfte an Histaminase normalerweise immer abgebaut werden können, so daß es zu keiner Histaminanreicherung und -schädigung kommen kann. Das histaminabbauende Vermögen des allergisch konstituierten Menschen ist jedoch nicht in dem Maße anpassungsfähig an das angebotene Histamin wie beim „Normalen". (*Landgraff* 1934.) Werden daher infolge einer überstarken Allergenexposition oder durch akut entzündliche Prozesse (Infektionskrankheiten, Verbrennungen usw.) plötzlich größere Histaminmengen frei, so erschöpft sich beim Allergiker die Reserve an Histaminase innerhalb kürzester Zeit, der Organismus wird dann schutzlos gegen das Histamin und ist seinen Wirkungen preisgegeben. Je nachdem nun, in welchen Organen die Histaminase am ehesten durch dauernde Beanspruchung verbraucht war, wählt sich die Allergie ihre Erscheinungsformen. So bekommt z. B. der allergisch veranlagte Bäcker sein Ekzem und Bronchialasthma, weil sich in ihrer Cutis und Bronchialschleimhaut am weitaus häufigsten die histaminbildenden A. A. R. abgespielt haben. Hat das Histamin erst einmal in diesem Organ die Histamin-Abwehr überrannt, so werden nach und nach auch andere Organe entsprechend ihres wechselnden Histaminasevorrates von dem überschüssigen Histamin in Mitleidenschaft gezogen. Es kommt dann zu Erscheinungen, die wir als Metallergie und Parallergie kennen. Als Beispiel wollen wir den Vergleich mit dem Müller und Bäcker erweitern: Der beim Ekzem und Asthma freiwerdende Histaminüberschuß, dem also die Cutis und Bronchialschleimhaut nicht mehr gewachsen ist, verbraucht allmählich die Histaminase des subkutanen Bindegewebes, das gleichzeitig Antikörper gegen Eiklar besitzen soll. Wenn die betroffene Person nun eine große Eiermahlzeit zu sich nimmt, so bildet sich aus der Reaktion des Eiklarantigens mit dem Eiklarantikörper Histamin, dessen sonst unschädliche Menge

jetzt das bereits funktionell geschädigte subkutane Bindegewebe im Sinne eines Quincke-Ödems allergisch verändert.

Acetylcholin

Das Histamin löst nun auf dem Wege bis zu seinem Entgiftungsort Nebenerscheinungen aus, deren Art und Ausmaß von der jeweils freiwerdenden Histaminmenge abhängen. Schon kleine Histamindosen vermögen die Cholinesterase zu hemmen (*Wense* 1937), wodurch es zur Ausbildung des für den Allergiker typischen Vagustonus kommt, der sich bei übergroßen Histaminmassen infolge kompletter Hemmung der Esterase in eine Vagusüberreizung verstärken kann, die ihrerseits oft allein schon gewisse Schocksymptome auslösen kann, zumindest aber den Synergismus Histamin-Acetylcholin beim Zustandekommen des allergischen Krankheitsbildes sehr nahelegen. Es sei erwähnt, daß auch beim latenten Allergiker eine geringere Aktivität der Cholinesterase gefunden wird. (*Albus* 1939.)

In diesem Zusammenhang interessieren folgende Einzelheiten: *Berger* und *Mutsaars* (1934) konnten durch Cholesterinlösung die anaphylaktische Kontraktion des isolierten Meerschweinchenuterus hemmen. Wurde nun nach ausgebliebener Reaktion der glatte Muskel gewaschen, so kam es unmittelbar danach zu einer typischen anaphylaktischen Zusammenziehung, und zwar selbst dann, wenn der kontraktionshemmende Stoff bis zu zwei Stunden auf das Uterushorn eingewirkt hatte. Die Verfasser kommen zu dem Wahrscheinlichkeitsergebnis, daß die nachträgliche Kontraktion durch einen Stoff ausgelöst wird, der als Folge der A. A. R. entsteht und seine Wirkung erst nach Entfernung des zugesetzten hemmenden Agens zu entfalten vermag. *Went* u. *Lissak* (1936) schließen auf das Freiwerden cholinartiger Stoffe im Laufe der anaphylaktischen Läsion, deren Wirken sich durch Atropin verhindern läßt und denen bei manchen Organen die ausschließliche Rolle zukommt; so weisen sie z. B. nach, daß die Arrhythmie des Herzens, die während des anaphylaktischen Schocks auftritt, nur durch das Acetylcholin und nicht durch das Histamin hervorgerufen wird. *Kocas, Sarkady* und *Went* (1937) fanden während des Schocks im Perfusat bestimmter Organe Cholin in erhöhten Mengen.

Magensalzsäure

Außer der beim Allergiker gesteigerten Vagotonie, die also vielleicht durch die esterasehemmende Wirkung des Histamins bedingt ist, lassen sich wahrscheinlich noch die Magendarmbeschwerden, die für die Anamnese des Allergikers kennzeichnend sind, durch die geringere Histaminaseaktivität des allergisch konstituierten Menschen erklären. Bekanntlich ist Histamin das Provokationsmittel der Ma-

gensalzsäure. Schon 1929 beschrieb *Kalk,* daß er bei zu Urtikaria factitia neigenden Patienten einen starken Anstieg der Magensalzsäurewerte erreichen konnte. An 130 allergischen Kindern und Erwachsenen beobachtete *Loveles* (1936), daß die mittlere freie Salzsäure bei Allergikern gegenüber Normalpersonen erhöht war und stellte fest, daß keine Beziehung zwischen Dauer der allergischen Erkrankung und Magensaftazidität bestand. Ein Zusammenhang zwischen dieser Tatsache und der Neigung des Allergikers zu Magenulcus und spastischer Obstipation dürfte daher nicht mehr zu leugnen sein. *Culmone* (1933) zeigt sogar, daß durch eine A. A. R., die sich sowohl im ganzen Organismus als auch unmittelbar in der Magenschleimhaut abspielt, Magenulcera entstehen können.

Eiweißquotient und Cholesterin

Weiterhin können kleine Histaminmengen, die beim Allergiker infolge seiner geringeren Histaminaseaktivität dauernd vermehrt zur Wirkung kommen, auch gewisse colloidale Veränderungen im Sinne eines Dauerzustandes bewirken. Die Befunde von *Morioka* (l. c.), daß der Histamininjektion eine Globulinvermehrung folgt, bestätigen die Ergebnisse von *Albus* und *Übemann* (1939), wonach auch der latente Allergiker einen erhöhten Anteil der Serumglobuline zeigt. Wir stellten bereits heraus, daß die Leber das colloidale Gleichgewicht reguliert, für dessen Störung der Albumin-Globulin-Quotient nur einer von vielen Indikatoren ist. Man wird immer bedenken müssen, daß die beeinträchtigte Leberfunktion in bezug auf die Steuerung des colloidalen Gefüges ganz von der jeweils einwirkenden Histaminmenge abhängig ist. So gibt es also in den Colloiden empfindliche und unempfindliche Indikatoren. Zu den empfindlichen wird auch das Cholesterin zu rechnen sein, dessen veresterter Teil beim latenten Allergiker im Vergleich zum normalen verringert ist. (*Albus* 1939.)

Eosinophile Zellen

Sicherlich gibt es noch mehr Anzeichen für eine chronische, funktionelle Leberstörung, die sich beim latenten Allergiker finden lassen. Außer der Eosinophilie sind aber zur Zeit nur wenige Dauerveränderungen bekannt, weil bisher die latente Allergie noch zu wenig untersucht worden ist. Bemerkenswert ist, daß eine lokale Eosinophilie bei Injektion von fremdem Eiweiß nur dann entsteht, wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt. Auch zur Bluteosinophilie führt die Reinjektion nur dann, wenn die Präparationszeit abgelaufen ist. (*Campbell, Drennan* und *Rettic* 1937.) Da im allgemeinen nur bei Allergiekranken eine Eosinophilie gefunden wird und da sich hypothetisch auch beim Normalen ständig A. A. R. abspielen, wäre hier

noch die Frage zu prüfen, ob anaphylaktische Schockgifte (Histamin, Acetylcholin) allein schon genügen, eine Eosinophilie auszulösen. Weit mehr sind die Reaktionen bekannt, welche die massiv freiwerdenden Schockgifte nach sich ziehen, da die meisten Autoren den tierexperimentellen Schock und die akut manifestierte Allergie des Menschen zum Ausgangspunkt ihrer physiologisch-chemischen Untersuchungen machten. Bei der Besprechung derartiger Befunde kommen wir zugleich jener Frage näher, warum die Leber überhaupt durch das anaphylaktische Schockgift geschädigt wird.

Redoxstoffe

Wie wir eingangs erwähnten, vermag die Leber die Histaminase zu aktivieren. Nach *Holtz, Heise* und *Spreyer* (1938) ist die Aktivität der Histaminase abhängig vom Zusammenspiel zwischen Sauerstoff und körpereigenen Reduktionsmitteln. Ebenso fand *Keeser* (1938), daß sich die Cholinesterase durch Glutathion stark aktivieren läßt. Da nun *Ruggieri* (1932) im anaphylaktischen Schock eine erhebliche Verminderung des Glutathions in der Leber antraf und da das fehlende Glutathion seinerseits die oxydative Aktivität der Zellen herabsetzt, ist hier schon ein circulus vitiosus gefunden, der das beim Allergiker anscheinend zu wenig negative Redoxpotential durch dauernde Beanspruchung noch immer weiter verflachen läßt. Hierher gehören die Untersuchungen von *Hochwald* (1936), der durch Vorbehandlung mit Redoxstoffen, wie Ascorbinsäure, Glutathion, Cystein und Na-Thiosulfat den allergischen Schock abschwächen und sogar verhindern konnte. Übrigens stellt *Hochwald* eine Hypothese über das Zustandekommen des anaphylaktischen Schocks auf, wonach durch die A. A. R. Redoxsubstanzen dem R. E. S. entzogen würden. Hieraus resultiere eine Stoffwechselstörung in den betroffenen Reticulo-Endothelzellen, die wiederum die Bildung von histaminartigen Substanzen nach sich ziehe; wenn hingegen reduzierende Stoffe von außen zugeführt würden, so bliebe die Zellschädigung und damit die Bildung von H-Substanzen aus. Sehr beachtenswert in diesem Zusammenhang, daß nach intravenösen Injektionen von colloidalem Kupfer oder colloidalem Silber schockähnliche Erscheinungen auftreten, die analog dem anaphylaktischen Schock eine vermehrte Magensekretion verursachen (*Tinel, Ungar* und *Zerling* 1935). Bekanntlich sind diese Schwermetalle ausgesprochene Thiolgifte! Die Verfasser schließen aus ihren Versuchen, daß auch nach der Injektion von colloidalen Metallen Histamin frei wird.

Glykogen, Adrenalin, Blutzucker

Während die eben angestellten Betrachtungen auf eine direkte Schädigung der Leber durch die Schockgifte schließen lassen, so wird

ihre Beeinträchtigung durch Glykogenolyse, die auf indirektem Wege zustande kommt, noch deutlicher. Während *Cohen, Rudolph, Wassermann* u. *Rogoff* (1933) trotz schwerer Schockerscheinungen in keiner Weise eine vermehrte Adrenalinausscheidung aus der Nebenniere wahrnehmen konnten, werden dieselben Autoren in einer zweiten Mitteilung vorsichtiger. Sie beobachteten, daß der Adrenalingehalt des Blutes in vielen Fällen nach dem Schock anstieg. Dennoch wollten sie daraus noch nicht auf eine vermehrte Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere schließen und geben als Grund an, daß im Schock das Blut die Nebennieren vermehrt auswäscht und sich dabei mit Adrenalin anreichert. In den mit vielen Feinheiten ausgeführten Untersuchungen konnten die Japaner *Sato, Ohguri* und *Wada* (1935) am anaphylaktischen Schock des Hundes nachweisen, daß bei ausgesprochener Abnahme der Nebennierendurchblutung die Adrenalinsekretion um das 30- bis 100fache zunahm (0,6–1,5 γ/kg Min.). Wichtig ist ferner ihre Beobachtung, daß die gesteigerte Adrenalinausschüttung ebenso die für den Schock typische Blutdrucksenkung der Hyperglykämie 2–10 Min. vorangeht. Erwähnt sei auch die Arbeit von *Koref* und *Rivera* (1937), die zeigt, daß nach dem Histamin- und anaphylaktischen Schock der Adrenalingehalt der Nebennieren stark absinkt bei gleichzeitigem Anstieg des Gewichtes der Nebennieren. Die Angaben über das Verhalten des Blutzuckers beim Schock sind nicht ganz übereinstimmend. *Grün* und *Reinwein* (1932) äußern, daß der Blutzucker des Meerschweinchens im schweren anaphylaktischen Schock sinkt, doch stehen ihnen eine große Anzahl von Veröffentlichungen gegenüber, die eindeutig beweisen, daß im anaphylaktischen und auch im Histaminschock der Blutzucker vermehrt mobilisiert wird. Allerdings vermissen wir in diesen Arbeiten, daß hierfür das von Histamin provozierte Adrenalin verantwortlich gemacht wird. Genannt seien nur die Arbeiten von *Okamoto* (1932), *Paul* und *Roth* (1934), *Dzsinich, v. Pély* (1935) und *Tsugi* (1938). *Okamoto* differenziert sogar das Ansteigen, je nachdem, ob es durch eine Serumanaphylaxie oder durch einen Histaminschock verursacht war. So tritt bei Serumanaphylaxie eine deutliche Vermehrung des freien und gebundenen Blutzuckers ein; dagegen kommt es bei Histaminschock nur zu einem Ansteigen des freien Blutzucker, während der gebundene absinkt. *Dzsinich* und *v. Pély* beschreiben, daß der Nüchternwert des Blutzuckers im Ruhezustand etwas herabgesetzt, im Anfall aber deutlich erhöht ist.

Milchzucker, Serumeiweiß und Galle

Einige dieser Autoren fahnden neben der Kontrolle des Blutzuckers noch nach anderen Funktionsstörungen der Leber im Histamin- und anaphylaktischen Schock. Nach *Tsuge* (1938a) nimmt unmittelbar nach Ausbruch des anaphylaktischen Schocks der Milch-

säuregehalt im arteriellen Blut ab, im Pfortaderblut geringgradig zu, im Lebervenenblut dagegen erheblich zu; ebenfalls erfährt der Eiweißgehalt in allen drei Blutarten im Gegensatz zum Hämoglobingehalt eine Steigerung, woraus der Verfasser schließt, daß im anaphylaktischen Schock eine Ausschüttung des in der Leber gespeicherten Eiweißes erfolgt. Unter dem Histaminschock verhält sich der Milchsäuregehalt fast gleich, wogegen die sonst im Lebervenenblut auffallende Zunahme des Eiweißgehaltes nicht in ähnlichem Maße festzustellen war. (*Tsuge* 1938b.) *Paul* und *Roth* prüften die Gallensekretion und fanden, daß sie bei intravenöser Reinjektion sofort versiegt und nach 10 Minuten wiederkehrt, während die Galle nach intraportaler Injektion für wenige Minuten vermehrt ausgeschieden wurde, worauf dann eine ebensolange negative Phase folgte. Im letzten Vorgang sehen diese Autoren eine Reizperiode mit vorübergehender Steigerung der Leberfunktion.

Einen ergänzenden Beweis für die beim Allergiker geschädigte Leber liefern *Jeminez-Diaz* und *Calderón* (1933): Nach der von *Althausen* und *Manke* angegebenen Methode stellten sie in vielen Fällen von Asthma bronchiale, Urticaria und Migräne eine Verminderung der Glykogenreserven fest und warnen vor zu häufiger Verwendung von Adrenalin und Ephetonin. In diesem Sinne äußert sich auch *Haag* (1937).

Auf diesen Erkenntnissen sind naturgemäß Therapieversuche aufgebaut worden, die wir hier kurz streifen wollen, weil sie das Bild von der Rolle der Leber bei der Allergie abrunden. *Cade, Barral, d'Arrac* und *Séguin* (1932), die bei künstlicher Erniedrigung des Blutzuckers (Guanidinderivate?) die Schockwirkung bis zum tödlichen Effekt verstärkt sahen, konnten durch gleichzeitige Verabfolgung von Zucker mit dem Schockgift die Intensität des Schocks vermindern. *Barral, Séguin* und *d'Arrac* (1932) machten dieselben Beobachtungen beim anaphylaktischen Schock. Die Autoren empfehlen daher, in der Klinik zur Vermeidung der Schockwirkung gleichzeitig mit therapeutischen Serumgaben Blutzuckerinjektionen vorzunehmen. Zu einer kombinierten Insulin-Kohlehydratbehandlung raten *Jimenez-Diaz* und *Calderón* (l. c.), ferner auch *Kämmerer* (1936). Sie wollen damit einen günstigen Einfluß auf die Allergie gesehen haben. Nach *Guttmann* und *Rothenhain* (1934) sollen bei Asthma bronchiale, Pollenallergie, Urticaria, Quincke-Ödem, allergischen Darmstörungen und Migräne die Erfolge von Leberinjektionen befriedigend gewesen sein. Neuerdings schlagen *Lauber* und *Bersin* (1939) die den Glykogengehalt der Leber während der Narkose um ungefähr 50% herabgesetzt fanden, eine prophylaktische Behandlung mit Vitamin B vor, dem eine ausgesprochene glykogensparende Wirkung zukommt. Dieser Weg ist u. W. bei der Allergie noch nicht beschritten worden.

Wasserstoffionenkonzentration, Mineralien

Weitere Stoffe, Zustände und Funktionen, die im übertragenen Sinne ebenfalls von der Leberarbeit abhängen, sind die Wasserstoffionenkonzentration und der Mineralhaushalt. Obwohl das Säure-Basen-Gleichgewicht bei der Allergie lange Zeit im Mittelpunkt des Interesses stand, gedenken wir nicht, auf diese zahlreichen Veröffentlichungen einzugehen, da ihnen wegen der meist ungenauen Methodik der pH-Messung nicht der Wert zukommt, den die Wasserstoffzahl eigentlich zur Kenntnis des allergischen Geschehens besitzen sollte. Erwähnenswert ist wesentlich eine neuere Arbeit von *Rentz* und *Kaktin* (1934), die durch Säuerung des Organismus den anaphylaktischen Schock um etwa 35% verstärken, durch Alkali-Zufuhr um 50% abschwächen konnten. Als Methode zur Messung der Schockgröße diente ihnen der anaphylaktische Temperatursturz unter Verwendung der von *Pfeifer* angegebenen Methode. — Über den Mineralhaushalt ist zu sagen, daß es sowohl im anaphylaktischen als auch im Histaminschock zu einem erheblichen Ansteigen des Kaliums im Blutserum kommt; bei den Versuchstieren findet sich eine ausgesprochene Störung in der Fähigkeit der Organe, injiziertes Kaliumchlorid abzufangen, so daß der Kaliumspiegel des Serums schneller als beim normalen Tier zum tödlichen Wert erhöht wird. (*Zimmermann* 1932.) In bezug auf die Anaphylaxie bestätigt *Zechnall* (1933) diese Befunde. Bei subletalem Schock beobachtete *Katteruccia* (1931) eine deutliche Hypo-Calcämie, die auf einer Wanderung von Calcium vom Blut ins Gewebe beruhen soll; während der Sensibilisierung war dagegen der Serumkalk normal. Zahlenmäßig vergleichende Angaben macht *Corda* (1933) über die Verteilung der Mineralien im anaphylaktischen Schock. Er fand den Ca-Gehalt um 40%, den P-Gehalt um 27% und unregelmäßig auch den Mg-Gehalt um 20% verringert, während der K- und Na-Gehalt im allgemeinen einen deutlichen Anstieg zeigte.

Endokrines System

Der Einfluß der anaphylaktischen Schockgifte auf weitere Organe, insbesondere die innersekretorischen Drüsen, ist noch wenig studiert worden. Die allergische Reaktion darf nämlich nicht nur als vasomotorisches Phänomen angesehen werden, sondern sie muß auch mit der Tätigkeit des endokrinen Apparates in Zusammenhang gebracht werden. Hierauf deutet schon die wechselnde Reaktionsfähigkeit ein und desselben Individuums in verschiedenen Altersstufen hin. Beeinflussungsversuche des anaphylaktischen Schocks bzw. des Histaminschocks, wie sie von *Melville* (1932), *Docimo* (1933), *Wolfram* und *Zwemer* (1935), *Dragsted, Moore* und *Mills* (1937), *Platonow* (1935), *Ingle* (1937) und *Haag* (1937) mit Cortin, Thyreoidin und Parathyreo-

idin, Adrenalin, Pituitrin und Organextrakten durchgeführt wurden, lassen wenig Einblick in die Physiologie der allergischen Reaktionen zu. Lediglich *Schittenhelm* und *Eisler* (1933) untersuchten auf Grund der Tatsache, daß die Schilddrüse die Stärke des Schocks beeinflußt, den endokrinen Jodanteil des Blutes und fanden, daß er erheblich absinkt. Vor der Hand ist aber mit diesem Ergebnis nicht viel anzufangen; daß eine erhöhte Schilddrüsenfunktion zu schweren Schockerscheinungen disponiert, darf nach den zahlreichen hierüber vorliegenden Veröffentlichungen nicht bezweifelt werden, jedoch lassen die Befunde *Spinellis* (1934) daran denken, daß die gesteigerten Schockerscheinungen auf der thyreotoxisch erhöhten Erregbarkeit des willkürlichen Muskelapparates beruhen, während doch die allergischen Symptome vornehmlich vasomotorischer, also autonom-nervöser Art sind. *Spinelli* beobachtete nämlich, daß sich beispielsweise der Uterus thyreodektomierter Tiere genau so verhielt wie bei denjenigen Tieren, die noch im Besitze ihrer Schilddrüse waren.

Soweit die Erkenntnisse, die wir bis heute von physiologisch-chemischer Seite über die allergische Reaktion besitzen. Wie eingangs gesagt, haben wir versucht, sie unter persönlichen Gesichtspunkten bis zu einem gewissen Grade zu ordnen. Wenn nun dies bei weitem nicht restlos gelungen ist, so braucht das nicht ein Zeichen für die Wertlosigkeit der Anschauung von *Salén-Albus* zu sein. Vielmehr glauben wir, durch Aufdecken bisher noch nicht kombinierter Zusammenhänge gezeigt zu haben, daß es sich verlohnt, nach dieser jungen Hypothese weiterzuarbeiten.

Zusammenfassung

Es werden die wesentlichen physiologisch-chemischen Daten über die allergische Reaktion zusammengetragen und mit einer neuen hypothetischen Vorstellung der Allergie in Einklang zu bringen versucht.

Ich danke Herrn Prof. Dr. *Ruete* für die Überlassung der Arbeit und Herrn Dr. *Albus* für die freundliche Anleitung.

Literaturverzeichnis

Albus, G.: Z. exper. Med. *95,* 703; *96,* 710 (1935).

— Klin. Wschr. *1939 I* (im Druck).

Althausen und *Manke:* s. unter Jeminez, Diáz und Calderón (1933).

Alzona, L.: Arch. Sci. Med. *60,* 861 (1935).

Aubry, Thiodet und *Ribère:* C. r. Soc. Biol. Paris *120,* 1257 (1935).

Barral, Ph. und *H. Seguin, H.* und *d'Arrac:* C. r. Soc. Biol. Paris *109,* 1365 (1932).

Beiglböck, W. und *G. Obersohn:* Wien. Arch. f. inn. Med. *29,* 107 (1936).

Berger, W.: Zbl. Path. *68,* Erg.H. 5 (1935).

Berger, E. und *W. Mutsaars:* Z. Immun.forsch. *83,* 1 (1934).

Broh-Kahn, R. H. und *J. A. Mirsky:* J. of Immun. *32,* 409 (1937).

Cade, A., Ph. Barral, H. d'Arrac und *H. Seguin:* Bull. Acad. Med. Paris IIIs. *107,* 820 (1932).

Campbell, A. C. P., A. M. Drennan und *T. Rettic:* J. of Path. *40,* 537 (1937).

Catteruccia, C.: Policlinico Sec. med. *58,* 576 (1931).

Cohen, M. B., J. A. Rudolph, P. Wassermann, J. M. Rogoff: J. Allergy *5,* 221 (1934).

— Amer. J. Physiol. *106,* 414 (1934).

Corda, D.: Ric. Clin. pediatr. *31,* 1409 (1933).

Culmone, G. Battista: Policlinico Sec. Chir. *40,* 297 (1933).

Dale, J.: Pharm. u. exper. Therapie *4,* 167 (1913).

Docimo, L.: Giorn. Clin. med. *14,* 962 (1933).

Doxiades, L. und *H. Lembke:* Klin. Wschr. *1937, II* 1061.

Dragsted, G. und *F. B. Mead:* J. of Pharmacol. *57,* 419 (1936).

Dragsted, G., A. Moore, A. Mills, F. B. Mead: J. of Pharmacol. *59,* 395 (1937).

Dzsinich, A. und *B. Paul:* Klin. Wschr. *1936, II,* 1754.

Dzsinich, A. und *H. v. Pély:* Klin. Wschr. *1935, II,* 1499.

Gordienko, A.: Ž. Mikrobiol. *16,* 771 (1936).

Greene, M. R.: Amer. J .Hyg. *17,* 60 (1933).

Grün, R. und *H. Reinwein:* Naunyn-Schmiedebergs Archiv. *166,* 366 (1932).

Guttmann, M. J. und *C. A. Rothenhain:* Dtsch. med. Wschr. *1934 II,* 1788.

Haag, F. E.: Z. Immun-forsch. *91,* 419 (1937).

— Med. Welt *1937, II,* 1525.

Hausmann, E.: Frankf. Z. Path. *45,* 431 (1933).

Hochwald, A.: Klin. Wsch. *1936, I,* 894.

Holtz, P., R. Heyse und *W. Spreyer:* Naunyn-Schmiedebergs Archiv. *188,* 580 (1938).

Ingle, Dwight, I.: Amer. J. Physiol. *118,* 57 (1937).
Jeminez-Diáz, C. und *A. Calderón:* Ann. Med. intern. *2,* 625 (1933).
Jusatz, H. J.: Z. Immun-forsch. *88,* 483 (1936).
Jusatz, H. J., Th. Bersin, H. Köster: Klin. Wschr. *1935 II,* 1419.
Kämmerer, H.: Münch. Med. Wschr. *1936 I,* 768.
Kalk, H.: Klin. Wschr. *1929 I,* 64.
Keeser, E.: Klin. Wschr. *1938 II,* 1811.
Kopaczewski, W.: C. r. Soc. Biol. Paris *116,* 1334 (1934).
— J. physiol. et path. gén. *35,* 653 (1937) .
Koret, O. und *M. Rivera:* Wiener Med. Wschr. *1937 I,* 184.
Kocas, F., L. Sarcady und *St. Went:* Naunyn-Schmiedebergs Arch. *187* 479 (1937).
Krämer, E.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. *126,* 401 (1934).
Kuramoto, Mitsugi: Arb. med. Fak. Okayama *4, 262* (1939).
Landgraff, H.: Dissertation, *1939,* Marburg.
Lauber, H. J. und *Th. Berlin:* Klin. Wschr. *1939 I, 232.*
Loweless, M.: J. Allergy *7,* 203 (1936).
Manwaring und *Kusama:* J. of Immunology *2,* 157 (1917).
Maragliano, E.: Ann. Ist. Maragliano *IIIs 5, 3* (1935).
Melville, K. J.: J. of Pharmacol. *44, 279* (1932).
Morioka, Jingo: Mitt. Med. Acad. Kioto *7,* 703, (1933).
Okamoto, Kenta: Mitt. Med. Acad. *6, 939* (1932).
Paul, B.: Klin. Wschr. *1936 I, 76.*
Paul, B. und *D. Adlersberg:* Z. exper. Med. *92,* 304 (1933).
Paul, B. und *M. v. Pély:* Klin. Wschr. *1935 I,* 163.
Paul, B. und *H. Popper:* Magy orv. Arch. *34,* 361 (1933).
Paul, B. und *E. Roth:* Z. exper. Med. *94,* 554 (1934).
Pelczar, K.: Klin. Wschr. *1933 II,* 1654.
Pelczar, K. und *J. Hofbauer:* C. r. Soc. Biol. Paris *113,* 179 (1933).
Platonow, G.: Revue de la Tbc. *V S. 1* 797 (1935).
Pfeifer: Abderhaldens Handbuch der biol. Arbeitsmethoden, Abtlg. XIII, Tl, 2, H. 1.
Rentz, E. und *A. Kaktin:* Z. Immun-forsch. *83,* 59 (1934).
Riehm, W.: 1 M. Arp. Diss. Gießen 1937.
Ruggieri, E.: Fisiol e. Med. *3,* 556 (1932).
Salén und *Juhlin-Dannfelt:* Acta Medica Scand. *86,* 505 (1935).
Sato, Hieroshi, Minoro Ohguri und *Masao Wada:* J. exper. Med. *25,* 504 (1935).
Schittenhelm, A. und *B. Eisler:* E. exper. Med. *86,* 360 (1933).
Schmidt, H.: Z.Bl. Path. Erg.-H. *5* (1937).
Schulhof, Kamil: J. Amer. Med. Assoc. *100,* 319 (1933).
Spinelli, A.: Riv. Path exper. *Ns. 1, 23* (1934).

Suzuki, S.: Mitt. Med. Acad. Kioto *8*, dt. Zusammenfassung, 740 (1933).
Tinel, I., G. Ungar und *M. R. Zerling:* C. r. Soc. Biol. Paris 118, *1150* (1935).
Tschopp, W. und *H.:* Biochem. Z. *289*, 206 (1936).
Tsuge, Shigeo: Tohoku. J. exper. Med. *32*, 531 (1938); *32*, 558 (1938).
Tsuge, Sh. und *V. Sanada:* Tohoku. J. exper. Med. *32*, 586 (1938).
Übemann, H.: Dissertation Marburg, *1939*.
Vaughan, Warren: J. Labor. a clin. Med. *21*, 629 (1936).
Went, S. und *K. Lissák:* Naunyn-Schmiedebergs Arch. *182*, 509 (1936).
Wense, Th.: Fermentforschung *15*, *29* (1937).
Wolfram, I. und *R. L. Zwemer:* J. of exper. Med. *61*, 9 (1935).
Zechnall, W.: Z. Immun-forsch. *80*, 357 (1933).
Zeller, E. A.: Helv. *21*, 1645 (1938).
Zimmermann, E.: Z. Immun-forsch. *75*, 1 (1932).

Lebenslauf

Am 8. September 1913 wurde ich (Helmut Gild) in Dudenrode (Kr. Witzenhausen) geboren. Nach einer vierjährigen Volksschulzeit in Dudenrode besuchte ich das Friedrichs-Gymnasium in Kassel und legte Ostern 1934 dort meine Reifeprüfung ab. Nach Ableistung meines Arbeitsdiensthalbjahres begann ich im November 1934 das Studium der Medizin in Marburg, machte nach fünf Semestern hier auch mein Physikum. Mein siebentes klinisches Semester studierte ich in Freiburg i. Br. und das achte in Rostock. Seit dem neunten Semester bin ich wieder in Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Becher, Bersin, Boeminghaus, Claussen, Dabelow, Dittler, Förster, Gremels, Grüneisen, Grüter, Jakobshagen, Kehrer, Kestermann, Klapp, Mattes, Meerwein, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Rix, Rosemann, Ruete, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiskot, Zeiger;

in Freiburg i. Br.: Bohnenkamp, v. Braunbehrens, Büchner, Ruffin, Siegert, Stühmer;

in Rostock: Braun, Comberg, Fischer, Haselhorst, Hansen, Lehmann, Maytaler, Voß.